

푸라졸리돈의 누에병치료약으로서의 응용가능성에 관한 연구 (제 1 보)

이 장 락
(서울대학교 농과대학)

Studies on the Applicability of Furazolidone to the Silkworm Rearing Industry
as a Useful Remedy for Certain Silkworm Diseases (Report I)

Jang-nag Lee
(College of Agriculture, Seoul National University)

Summary

The author studied the applicability of Furazolidone to the silkworm rearing industry as a useful remedy for certain silkworm diseases, at the silkworm rearing house of the college of agriculture, Seoul national university, during both the spring and the autumn silkworm rearing season of 1972.

Discovering the fact that Furazolidone, when put on the mulberry leaves in a powdered form, is eaten along with the leaves by silkworms and thus the systematic administration of Furazolidone to silkworms is possible, the experimenter carried on a series of experiments (1. determining the *in vitro* antibacterial activity of Furazolidone to four pathogens of silkworm diseases—*Bacillus thuringiensis*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus flavus*, and *Isaria farinosa*, 2. observing the prophylactic and therapeutic effect of Furazolidone against the experimental flacherie caused by inoculation of *B. thuringiensis*, and 3. examining the toxicity of Furazolidone to silkworm larvae).

As the results of the experiments the investigator found out the fundamental fact that Furazolidone exerts a good prophylactic and therapeutic effect against flacherie which is the most common and important silkworm disease: Furazolidone, in *in vitro* test, inhibited completely the growth of *B. thuringiensis*, the pathogen of bacterial flacherie, at the concentration of $1 \mu\text{g}/\text{ml}$. with the tube method and at the concentration of $5 \mu\text{g}/\text{ml}$. with the plate method, and the drug showed an excellent prophylactic effect and a considerably good therapeutic effect, depending on the time of administration, on the 5th instar silkworms inoculated *B. thuringiensis*, at the tentative dose of 150 mg. per 10 silkworms administered once a day for 2 days.

For the practical administration of Furazolidone against flacherie, the dose, the time and duration of administration, and the form of preparation, will be investigated more closely.

머 리 말

누에병에 걸린 누에에 대한 어떤 약물의 전신성(全身性) 투여를 통해서 누에병을 예방 또는 치료해보려는 시도는 한 때 더러 있었으나 실용적효과를 거둘 정도로

연구가 진행된 적은 아직은 없는 것으로 알고 있다.^{1,2,3)} 누에에의 전신성효과를 위한 투약의 곤란, 유효성약물 선정과정에 있어서의 곤란, 실험약물의 누에에 대한 독성, 약물투여에 따를 경제적 부담, 등이 그 원인이었을 것으로 미루어진다.

이러한 관세에서 본인은 이번에 한편으로는 세계생 사수요량의 증가추세에 자극을 받으면서, 다른 한편으로는 누에사육의 고도의 집약화에 따를 누에병 발생가능성의 증대를 예측하면서 누에병 치료약의 개발에 관해 검토해 보았다. 본인은 (1) 누에에의 투약이 가능하고 (2) 예방 또는 치료효과가 빠르면서도 확실하고, (3) 누에에 대한 독성이 없고, (4) 약값이 싸며, 그리고 (5) 다루기가 쉬운 어떤 약물이 있기만한다면 누에병치료약의 탄생이 가능할 것임을 믿었던 것이다. 수의약리학을 전공하고 있는 본인은 이러한 조건을 갖춘 약물을 인의술이나 수의술에서 최근에 많이 쓰고있는 항균성의약품 중에서 찾아보려고 했다.

이렇게 해서 본인은 값이 싸고 항균력이 강력하고 다루기가 쉬운 항균성의약품 몇종류를 골라 이들 의약품의 누에병치료약으로서의 응용가능성을 검토하기 시작했던 것인바, 1972년 춘잠기와 추잠기에는 특히 푸라졸리돈에 관해 서울대학교 농과대학 잠실에서 첫째로 누에에의 투약가능성을 검토했고 이어서 누에병원체에 대한 시험관내 항균력을 측정했으며 다음으로 누에병치료효과와 누에에 대한 독성을 관찰해 보았다. 이러한 일련의 검토와 실험을 통해서 본인은 푸라졸리돈을 누에병 중에서 피해가 가장 큰 것으로 알려져 있는 세균성 연화병⁴⁾의 예방 및 치료 약으로서 유용하게 쓸 수 있을 것임을 확인했다. 이에 본인이 푸라졸리돈에 관해서 실시한 누에병치료약 개발을 목적으로하는 기초적인 실험과 관찰의 결과를 보고한다.

실험자료 및 방법

1. 실험약제

푸라졸리돈 furazolidone⁵⁾(미국 Pfizer회사 제품)이다. 푸라졸리돈(이하 FZD 라고 적음)의 화학명칭은 3-(5-Nitrofururylideneamino)-2-oxazolidine 이고, 분자식은 $C_8H_7N_3O_6$ 이며, 분자량은 225.16 이다.

2. FZD의 누에에의 투여가능성을 알아내기

FZD은 보드라운 결정성 가루인데다 빛같은 뽕잎빛 갈색통의 노란빛이고 냄새는 없고 맛은 뒷맛이 쓰기는 하나 처음에는 없고, 또한 매우 적은 양으로써도 FZD 감수성 세균에 대해 강력한 항균효과를 발휘한다는 사실을 이미 알고 있었던 본인은 이번 실험에 있어 상당한 양의 FZD을 누에가 곧 먹게 될 뽕잎표면에 뿌려놓고 그 결과를 지켜본적이 있다. 요행히도 누에는 FZD을 조금도 싫어하는 기색없이 뽕잎과 함께 먹었다. 이로써 본인은 FZD을 누에체내에서의 전신성효과를 기대하면서 쉽게 누에에 경구적으로 투여할 수 있음을 알아내었던 것이다.

3. 누에병원체에 대한 시험관내 항균력을 측정

하기

1) 사용된 누에병원체

농촌진흥청잠업시험장에서 얻은 *Bacillus thuringiensis*와 *Isaria farinosa*, 그리고 서울대학교 농과대학 식품공학과에서 얻은 *Aspergillus flavus*와 *Aspergillus oryzae*를 사용했다(모두 4 가지).

2) 사용된 배지

한천배지 nutrient agar 및 육즙배지 nutrient broth(모두 미국 Difco 회사 제품, pH 5.4), 그리고 사브로포도당한천배지 Sabouraud dextrose agar 및 사브로액체배지 Sabouraud liquid medium(모두 미국 Difco 회사 제품, pH 5.6)를 사용했다.

3) 항균력 측정방법

FZD의 최소발육억제농도 minimum inhibitory concentration(M.I.C.)를 측정하기 위한 모든 절차가 이에 해당한다.

FZD은 물에 거의 녹지않으므로(pH 6에서 물 1l에 약 40 mg. 녹음⁶⁾) dimethylformamide⁷⁾에 일단 용해시킨 후에 물로써 희석했다.

고체배지는 고압멸균후 50°C.의 수욕(水浴)상에 두면서 각농도별로 희석된 FZD용액 0.5ml씩을 배지에 가해서 사용했으며, 액체배지는 고압멸균후 50°C.의 수욕상에 두면서 각농도별로 희석된 FZD용액 0.1 ml씩을 가해서 사용했다.

균액(菌液)은 *B. thuringiensis*의 경우는 육즙배지에 24시간 배양된 것을 써서 만들었으며 *Aspergillus flavus*, *Aspergillus oryzae* 및 *Isaria farinosa*의 경우는 사브로액체배지에 72~96시간 배양된 것을 써서 만들었다.

액체배지에 의한 M.I.C. 측정시험에 있어서는 실험약제가 가해진 육즙배지와 사브로액체배지의 각기 5.0 ml에 공시균액을 0.1 ml씩 심은 다음 28°~30°C.에서 120 시간동안 배양했으며 매 24 시간마다 결과를 관찰 기록했다(즉, 시험관법에 해당한다).

고체배지에 의한 M.I.C. 측정시험에 있어서는 실험약제가 가해진 한천배지와 사브로포도당한천배지의 각기 15 ml로 평판을 만든 다음, 1 백금이(白金耳)를 도말하여 각각 28°~30°C.에서 120 시간동안 배양했으며 매 24 시간마다 결과를 관찰기록했다(즉, 한천평판법에 해당한다).

4. FZD의 *B. thuringiensis*에 의한 실험적 연화병에 대한 발병억제효과 내지는 치료효과를 조사하기

1) 사용된 누에유충의 품종 및 그 사육조건

본 시험에 사용된 누에 유충의 품종은 수원잠 103×104이었다. 누에유충은 표준사육조건에서 즉 치잠기(1, 2, 3령기)는 25°~27°C., 80~90%(비교습도)에서 그리고 장잠기(4, 5령기)는 22°~23°C., 65~70%(비교습

도)에서 사육했다.

모든 실험관찰은 누에유충 10마리를 뚜껑이 없는 15² cm² 넓이의 종이상자 안에서 기르면서 실시했으며 동일한 조건의 실험관찰을 모든 경우 3번씩 반복했다.

2) 사용된 누에병병원체

실험적연화병을 일으키기에 사용된 *B. thuringiensis*는 농촌진흥청잠업시험장에서 보관중인 것이었다. *B. thuringiensis*는 세균성연화병의 가장 대표적인 원인균의 하나인 것으로 밝혀져 있다.⁴⁾

3) 누에유충에 대한 균액접종방법

pH 5.4 로 조정된 한천배지에서 18~20 시간 배양된 *B. thuringiensis*를 생리식염액을 써서 10⁸/ml 강도의 균액으로 만들었다. 균액을 만들 때에 *B. thuringiensis*가 아직 독신을 형성하지 않았음을 확인했다. 이렇게 해서 만든 균액을 누에유충이 곧 먹게 될 뽕잎에 묻이는 방법을 통해서 균액접종을 실시했다.

4) 누에유충에 대한 FZD의 투여방법 및 용량

누에유충에 대한 FZD의 투여는 정상대로 급사할 때에 급사한 뽕잎표면에 일정한 용량의 FZD을 80 mesh의 체를 사용해서 골고루 뿌려줌으로써 쉽게 실시했다. 이번 실험에 있어서는 3령기누에 10마리에 먹이는 뽕잎에는 FZD을 1회 투약에 약 100 mg. 뿌렸고 4령기와 5령기의 누에 각 10마리씩에 먹이는 뽕잎에는 FZD을 1회 투약에 각각 약 150 mg.씩 뿌렸다. 물론 누에가 잠자는 동안은 투약하지 않았다.

위의 투여량은 이번이 본인이 측정한 바 있는 FZD의 *B. thuringiensis*에 대한 시험관내 M.I.C.와 견주어 볼 때 매우 많은 양임에 틀림없다. FZD의 누에체내에서의 흡수, 대사과정, 배설 등이 일체 미지수인 한단계로서는 FZD의 누에에 대한 독성도 관찰해보는 겐해서 우선 다루기 쉬운 위의 투여량을 잠정적으로 채택해서 그 투약결과를 일단 관찰해보기로 했던 것이다.

이번에 투여한 용량은 숫자상으로 다음과 같은 뜻을 가지는 것으로 보인다. 일반적으로 밝혀져 있는대로⁴⁾ 누에가 정상급여된 뽕잎을 먹는 율을 3령기에는 약 30%, 4령기와 5령기에는 약 50%로 잡고, 누에체중을 3령기에는 평균 0.1 gm., 4령기에는 평균 0.5 gm., 5령기에는 평균 4 gm. 로 잡고, 그리고 3, 4, 5령기 누에몸체의 수분함량을 85%로 잡고 계산해보면, 3령기 누에 10마리에 FZD 100 mg., 4령기와 5령기 누에 각기 10마리씩에 FZD 각기 150 mg.씩을 투여할 때는 FZD이 그대로 흡수되어 그대로 누에체액내에 있게된다면 누에체액 1 ml 당 FZD 존재량이 3령기 누에의 경우에는 약 38 mg., 4령기누에의 경우에는 약 18 mg., 5령기누에의 경우에는 약 2.2 mg.이다. 이 농도는 이번 실험에서 밝혀

진 FZD의 *B. thuringiensis*에 대한 한천평판법에 의한 M.I.C.인 5 μ g/ml에 견주면 자기 3령기의 경우는 7600배, 4령기의 경우는 3600배, 5령기의 경우는 440배에 해당하는 농도이다. FZD의 *B. thuringiensis*에 대한 시험관법에 의한 M.I.C.인 1 μ g/ml에 견준다면 자기 3령기의 경우는 38,000배, 4령기의 경우는 18,000배, 5령기의 경우는 2,200배에 해당한다. 한천평판법에 의한 M.I.C.가 시험관법에 의한 M.I.C.의 경우보다 임상적인 조건에 더욱 가까운 것으로 보지 않을수 없고보니 이번 투여한 용량은 대체로 3, 4, 5령기를 통해서 한천평판법에 의한 M.I.C.의 약 500~5,000배에 해당하는 양을 투여했다고 추측해 볼수도 있을 것으로 본다.

5) 발병억제효과 내지는 치료효과의 관찰

아무런 약제도 미리 투여하지 않았거나 또는 뒤에 가서도 투여하지 않을 누에유충에 대해서 균액만을 접종했을 때의 발병폐사율을 기준으로해서 FZD을 균액을 접종하기 전부터(본 시험에 있어서는 24시간 전 또는 12시간 전부터) 또는 균액을 접종한 직후에(본 시험에 있어서는 약 10분후에) 투여했을 때의 발병폐사율과 FZD을 균액접종후부터(본 시험에 있어서는 10시간후 또는 24시간후부터) 투여하기 시작했을 때의 발병폐사율을 비교 대조해봄으로써 발병억제 효과(FZD을 균액접종전부터 또는 균액접종직후에 투여하는 경우)와 치료효과(FZD을 균액접종후에 투여하는 경우)를 추정했다.

5. 누에유충에 대한 FZD의 독성을 관찰하기

FZD의 실험적연화병에 대한 발병억제효과 내지는 치료효과를 관찰하는 실험에 있어서, 동일한 조건으로 FZD을 투여하되 균액을 접종하지 않았던 누에유충에 나타난 발육지연 또는 폐사의 결과를 관찰함으로써 FZD의 독성유무 및 독성정도를 추정하였다.

6. FZD의 고치외관 및 견충비율에 미치는 영향을 관찰하기

FZD을 투여했던 누에유충이 만든 고치의 외관과 견충비율을 FZD을 투여하지 않았고 균액도 접종하지 않았던 누에유충이 만든 고치의 그것과 비교관찰했다. 이상의 비교관찰을 이번 실험에 있어서는 실험의 기본목적과 실험의 성질상 순전히 육안적으로만 실시했다.

결 과

1. FZD의 누에병병원체에 대한 시험관내 항균력

표 I 에는 FZD의 4가지 누에병병원체에 대한 M.I.C. 측정 결과가 기록되어있다. 연화병의 병원체인 *B. thuringiensis*에 대한 M.I.C.는 시험관법에서 1 μ g/ml, 한천평판법에서 5 μ g/ml로 나타나 있다. *B. thuringiensis*의 FZD에 대한 감수성이 매우 예민함을 보여주고 있다.

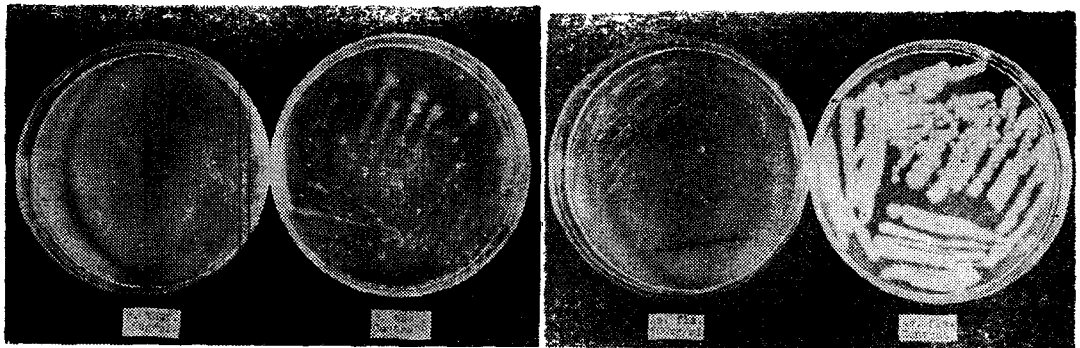
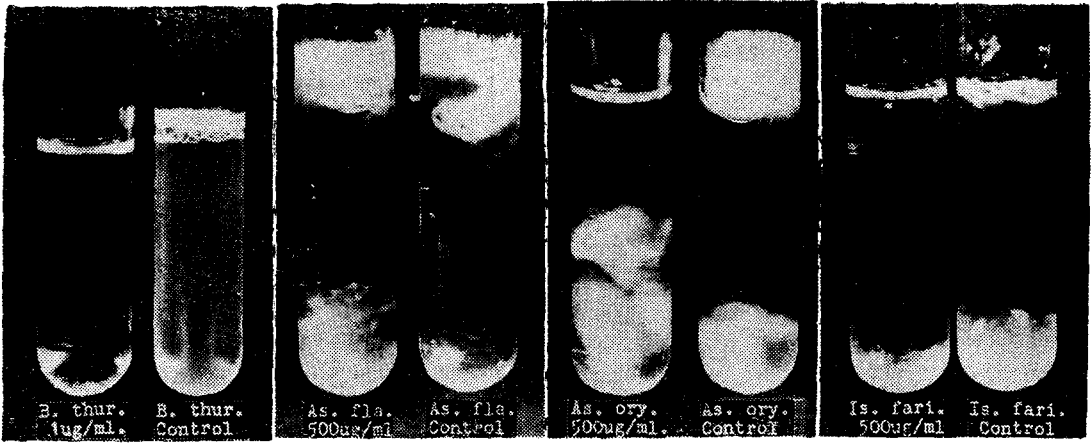


그림 I. 4가지 누에병병원체가 각기 표시된 농도의 푸라졸리돈에 의해서 발육이 정지 또는 억제되어 있음을 보여주는 사진 8장.

표 I. FZD의 4가지 누에병병원체에 대한 최소발육억제농도(M.I.C.)

시 험 번	FZD 농도 μg/ml	누 에 병 병 원 체			
		Bacillus thuringiensis	Aspergillus flavus	Aspergillus oryzae	Isaria farinosa
시 험 관 법	500	—	+	+	+
	100	—	+	+	+
	50	—	+	+	+
	10	—	생장하고 있기는 하나 발육이 억제당하고 있음이 뚜렷함.		
	5	—			
	1	—			
	0.5	+			
한 천 평 판 법	500	—	+	+	+
	100	—	+	+	+
	50	—	+	+	+
	10	—	생장하고 있기는 하나 발육이 억제당하고 있음이 뚜렷함.		
	5	—			
	1	—			
	1	+			

+ : 균이 생장하고 있음을 가리킨다.
- : 생장한 균이 없음을 가리킨다.

경화병의 병원체인 *Aspergillus flavus*, *Aspergillus oryzae*, 및 *Isaria farinosa*는 적어도 시험관내에서는 그 발육이 FZD에 의해서는 크게 억제되지 않음을 가리키고 있다(그림 I).

2. FZD의 *B. thuringiensis*로 인한 실험적연화병에 대한 발병억제효과 내지는 치료효과

FZD의 4가지 누에병병원체에 대한 시험관내항균력을 측정함으로써 FZD의 *B. thuringiensis*에 대한 강력한 항균력을 확인한 본인은 이번실험에 있어서는 *B. thuringiensis*를 누에유충에 접종함으로써 일으킨 실험적연화병에 대한 FZD의 발병억제효과 내지는 치료효과를 조사해보았다.

표 II-a, -b, -c, -d, -e, -f, -g에 7번에 걸친 실험관찰의 결과를 기재한다.

위의 7번에 걸친 실험의 결과를 통털어 볼 때, 첫째로 *B. thuringiensis*의 균액만을 접종하고 FZD은 투여하지 않았던 대조구에 있어서의 실험적연화병의 발병율이 각 실험의 경우마다 크게 다르다는 사실에 주목하지 않을 수 없다. 요컨대 실험적연화병을 서로 비슷한 비율로 일으키지 못했던 것이다. 이러한 결과는 각 실험 때마다의 누에영기와 누에건강 상태가 서로 달랐던 것에도 그 일부의 원인이 있었겠지마는 그 주요한 원인은 균배양, 균액조제, 투신형성우무의 확인, 균접종, 등의 균자체에 관한 여러절차에 있어 일관된 정확성이 없었음에 있었을 것으로 추측된다. 이 점은 앞으로 있을 보다 세밀한 실험에 있어서는 가능한 대로 시정되어야만

할 것으로 여겨진다. 그러나 이번 실험의 목표가 FZD의 누에병치료약으로서의 가능성을 알아내는 것과 같은 기본적인 것에 있고보면 각 실험에 있어서의 실험적연화병 발생상황을 기본으로하여 자기 동일한 조건하의 각 실험결과를 서로 비교 검토해 볼 때 이번에 얻은 모든 실험결과는 그 어느 것이든 간에 그런대로 충분한 의의를 가지는 것으로 믿어진다.

다음으로 이번 실험의 결과를 검토함에 있어서는 FZD의 1회투여량이 FZD의 *B. thuringiensis*에 대한 한천평판법 M.I.C.의 약 500~5,000 배에 해당하는 매우 많은 양이라는 사실에 유의하지 않을 수 없다. 용량문제는 앞으로 독성, 치료효과, 등의 문제가 자세히 구명되는대로 세밀히 검토해야 할 것으로 안다.

그리고 실험결과와 기록방식에 있어서는 누에 10마리씩 3반복 관찰한 각 처리구의 결과가 누에 30마리 단위로 일괄 기록되어 있다는 사실에 유의해야 한다. 그것은 이번실험의 목적이 FZD의 누에 병치료약으로서의 가능성을 미리알아내는 일에 있고, 따라서 이번실험의 규모와 절차도 그러한 목적에 맞도록 설계되어 있어, 3반복관찰의 결과를 그대로 기록해야만 할 의의가 별로 없기 때문에, 표 작성상의 편의도 있고하여 각 처리구의 모든 결과는 누에 30마리 단위로 일괄 기록하기로 했던 것이다.

표II-a에서 표II-g에 이르는 7개의 표를 자세히 검토해보면, 표II-a와 표 II-b는 3령기에 있어서는 FZD을 누에 10마리당 100 mg. 만큼 많이 투여할 때 치명적

표 II-a.

3령 2일 째에 *B. thuringiensis* 가 접종된 누에유충에서의 FZD의 발병억제효과 내지는 치료효과 (실험 1)

{ 균액 접종 일시 : 1972년 8월 30일 16:00
 투약 기간 : 상죽할 때까지
 1회 투약 량 : 누에 10마리 당; 3령기 100mg., 4, 5령기 150mg. 투여
 각처리구누에마리수 : 30마리(10마리씩 3반복, 관찰결과는 일괄기록)

투약시작 시각	1일 투약 회수	균접종후 각 경과일에 있어서의 죽은 누에 마리수														죽은 누에 마리수 합계	고치들 만든 누에 마리 수 합계		
		1일 째	2	3	4	5	6 및 7	8	9	10	11	12	13	14	15			16부터 상죽할 때까지	
접종전 24시간	1회	1		8			3	1						3		3	9	28	2
	4회 (급상할때마다)			11	6	4	3	3									3	30	0
접종후 약10분	1			16	3		5							3			2	29	1
	4 (//)			12	6	3	1	2						2			4	30	0
접종후 5시간	1			12	5	1	4	3									3	28	2
	4 (//)			12	2	2	7							3			4	30	0
대조	균접종 무투약	—		1	2												*(3.72)	3	27
	무접종 무투약	—															*(3.82)	0	30
(누에영기)			3령			4령				5령					(상죽)				

* 괄호안 숫자는 살아있는 누에 날마리의 체중평균(gm 단위)(균접종후 16일째 체중)
 주 : 무접종 무투약의 경우를 제외하고는 모든 실험구의 누에유충 체표면이 고르지 않았음.

표 II-b.

3령 2일 째에 *B. thuringiensis* 가 접종된 누에유충에서의 FZD의 발병억제효과 내지는 치료효과(실험 5)

{ 균액 접종 일시 : 1972년 9월 18일 17:30
 1일 투약 회수 : 1일 1회
 1회 투약 량 : 누에 10마리 당; 3령기 100mg., 4, 5령기 150mg. 투여
 각처리구누에마리수 : 30마리(10마리씩 3반복, 관찰결과는 일괄기록)

투약시작 시각	투약계속 일수	균접종후 각 경과일에 있어서의 죽은 누에 마리수														죽은 누에 마리수 합계	고치들 만든 누에 마리 수 합계		
		1일 째	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			15	16부터 상죽할 때까지
접종후 약10분	2일		3	7	7	2	2				1					1	1	25	5
	3	4	6	10	3	3		1						1				28	2
접종후 12시간	2	4	6	4	8		4		**1	1						1		29	1
	3	4	8	6	8				2						1			29	1
대조	균접종 무투약	—	6	7	2				1	1	2	1	1	1		2		26	4
	*무접종 무투약	3	4	12					**1	2		1			2		3	27	3
	무접종 무투약	—									3				1	1	1	6	24
(누에영기)			3령			4령				5령									

* 다른 실험구 접종시각부터 투약시작
 ** 농병 증세로 죽음
 주 : 무접종 무투약의 경우를 제외하고는 모든 실험구의 누에유충체표면이 고르지 않았음.

표 II-c.

4 령 2 일째에 *B. thuringiensis* 가 접종된 누에유충에서의 FZD 의 발병억제효과 내지는 치료효과(실험 2)

균액 접종 일시 : 1972년 9월 6일 16 : 30
 1 일 투약회수 및 투약기간 : 1 일 1 회, 상죽할 때까지 계속
 1 회 투 약 량 : 누에 10 마리 당 4 령기, 5 령기 각기 150 mg.씩 투여
 각처리구누에마리수 : 30 마리(10 마리씩 3 반복, 관찰결과는 일괄 기록)

투약시작 시각	투약계속 일수	균접종후 각 경과일에 있어서의 죽은 누에 마리수										11부터 상 죽할때까 지	죽은누에 마리수 총합	고치를 만든누 에마리 수합계
		1 일 째	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
접종전 24시간		4	1	1	3	3		1				4	17	13
접종후 약 10분		3	2	6	3	2	3						19	11
접종후 12시간		3	2	5		10		1	1			2	24	6
대조	균접종 무투약		16	2		1	1					1	21	9
	*투약	(0.32)		(0.54)	3							** ¹ (2.42)	4	26
	무접종 무투약	(0.31)		(0.64)								** ¹ (3.16)	0	30
(누에영기)		4 령					5 령							

* 다른 시험구 접종시각부터 투약시작
주 : 괄호안 숫자는 살아있는 누에 날마리의 체중평균(gm 단위) (** 11일째 체중)

표 II-d.

4 령 2 일째에 *B. thuringiensis* 가 접종된 누에유충에서의 FZD 의 발병억제효과 내지는 치료효과(실험 6)

균액 접종 일시 : 1972년 9월 27일 18 : 00
 1 일 투약 회 수 : 1 일 1 회
 1 회 투 약 량 : 누에 10 마리 당 4 령기, 5 령기 각기 150 mg.씩 투여
 각처리구누에마리수 : 30 마리(10 마리씩 3 반복, 관찰결과는 일괄 기록)

투약시작 시각	투약계속 일수	균접종후 각 경과일에 있어서의 죽은 누에 마리수								8부터 상 죽할때까 지	죽은누에 마리수 총합	고치를 만든누 에마리 수합계	
		1 일 째	2	3	4	5	6	7					
접종후 약 10분	1 일	2	10	9	4	3	2			2	30	0	
	2	1	11	7	1	1	3	1		2	27	3	
	3	4	12	7	2	1	2			2	30	0	
	하루걸러 2회	8	10	5	1	1	2			2	29	1	
접종후 12시간	1 일	8	21	1							30	0	
	2	14	12	2			1				29	1	
	3	14	13	3							30	0	
	하루걸러 2회	6	17	4	1	1	1				30	0	
대조	균접종 무투약	—	11	14	5						30	0	
	*투약	3 일	1			1					4	6	24
	무접종 무투약	—							2	1	3	27	
(누에 영기)		4 령					5 령						

* 다른 실험구 접종시각부터 투약시작

표 II-e.

5령 2일째에 *B. thuringiensis* 가 접종된 누에유충에서의 FZD의 발병억제효과 내지는 치료효과(실험 3)

균액 접종 일시: 1972년 9월 8일, 16:00
 1일투약회수 및 투약기간: 1일 1회, 상죽할 때까지 계속
 1회 투약량: 누에 10마리당 150 mg. 투여(한천평판법 M.I.C.의 약 440 배량)
 각처리구누에마리수: 30마리(10마리씩 3반복, 관찰결과는 일괄기록)

투약시작 시작	접종 당일	균점종후 각경과일에 있어서의 죽은 누에마리수										11부터 12까지 고치 에 수 총 합	고치 를 만 든 누 에 마 리 수 합 계			
		1일째	2	3	4	5	6	7	8	9	10					
접종전24시간				4	1				(2.84)					1	6	24
접종후약10분		2						1	(3.49)					2	6	24
접종후14시간		2	1	1	4			1	(2.81)					2	11	19
대조	균점종 무투약		4	2	2	2	1	1	(3.25)	2					17	13
	무접종 *투약	(1.16)			(4.39)			**1	(3.62)						3	27
	무접종 무투약	(1.15)			(4.43)		1		(3.74)		1				3	27

* 다른 실험구 접종시각부터 투약시작
 ** 경화병 증세로 죽음
 주: 괄호안 숫자는 살아있는 누에 날마리의 체중평균(gm 단위)

표 II-f.

5령 1일째에 *B. thuringiensis* 가 접종된 누에유충에서의 FZD의 발병억제효과 내지는 치료효과(실험 4)

균액 접종 일시: 1972년 9월 11일, 17:00 (당일 7:00, 누에 향식)
 1일 투약 회수: 1일 1회
 1회 투약량: 누에 10마리당 150 mg. 투여(한천평판법 M.I.C.의 약 440 배량)
 각처리구누에마리수: 30마리 (10마리씩 3반복, 관찰결과는 일괄기록)

투약시작 시작	투약계속 일수	균점종후 각 경과일에 있어서의 죽은 누에 마리수										죽은 누 에 마 리 수 총 합	고치 를 만 든 누 에 마 리 수 합 계		
		접종 당일	1일째	2	3	4	5	6	7	8	상죽후				
접종전 10시간	2 일					1			(3.15)					1	29
접종후 약10분	2								(3.23)	**1				1	29
	8							2	(2.90)	1	1			4	26
접종후 12시간	2		1		3	4		1	(2.79)			1		10	20
대조	균점종 무투약	—		7	4	7	2	1	(2.65)		1	1		23	7
	무접종	2	(1.00)						(3.72)					0	30
	*투약	8	(1.00)					1	(3.62)					1	29
	무접종 무투약	—	(1.05)						(3.85)	***1				1	29

* 다른 실험구 접종시각부터 투약시작
 ** 농병 증세로 죽음
 *** 경화병 증세로 죽음
 주: 괄호안 숫자는 살아있는 누에 날마리의 체중 평균(gm 단위)

표 II-g.

5 령 3 일째에 *B. thuringiensis* 가 접종된 누에유충에서의 FZD 의 발병억제효과 내지는 치료효과(실험 7)

{ 균액 접종 일시 : 1972년 10월 9일, 22:00
 1 일 투약 회 수 : 1 일 1 회
 1 회 투약 량 : 누에 10마리당 150 mg, 투여(환천평판법 M.I.C.의 약 440 배량)
 각처리구누에마리수 : 30 마리(10 마리씩 3 반복, 관찰결과는 일괄기록)

투약시작 시작	투약계속 일수	균점중후 각 경과일에 있어서의 죽은 누에 마리수				죽은누에 마리수 총합계	고치물 만든누에 마리수 합계	
		1 일째	2	3	4일째부터 상 죽할 때까지			
접종후 약10분	1 일	9		2	4	15	15	
	2	6	1	1	4	12	18	
	하루걸러 2회	8		2	5	15	15	
접종후 12시간	1 일	투약전, 2 투약후, 3	16	7	2	30	0	
	2	투약전, 3 투약후, 7	10	9	0	29	1	
	하루걸러 2회	투약후, 7	17	6	0	30	0	
대조	균점중 투약	—	6	19	4	1	30	0
	무균점 중투약	—				4	4	26

인 약해가 나타날 것임을 잘 보여주고 있고, 표 II-c와 표 II-d는 FZD을 균점중전부터나 균점중적후부터 투여하는 것이 연화병에 대한 발병억제효과 내지는 치료효과가 균점중후부터 투여하는 경우보다 더 클 것임을 가리키고 있고, 표 II-e는 5 령때에 있어서는 FZD은 누에 10 마리당 150 mg. 만큼의 용량으로도 약해를 사실상 일으키지 않을 것임을 잘 나타내고 있고, 표 II-f는 FZD은 5 령때에는 누에 10 마리당 150 mg. 비율의 용량으로써 발병억제효과와 치료효과를 만족할만하게 발휘할 것임을 실증하고 있으며, 그리고 표 II-g는 FZD을 투여됨에 있어서는 1일투약보다는 2일 계속투약이 더욱 효과가 클 것임을 보여주고 있다.

3. FZD의 누에유충에 대한 독성

FZD의 누에유충에 대한 독성은 표 II-a에서 표 II-g에 이르는 7개의 표에 그 성질과 정도가 잘 나타나 있다. 누에 10 마리당 100 mg. 비율의 투여량으로 3 령 2일째부터 투약할 때는 표 II-a와 표 II-b에서 보는바와 같이 누에유충이 FZD의 독성으로 인해 많이 죽게 된다. 표 II-c와 표 II-d에서는 누에 10 마리당 150 mg. 비율의 용량으로 4 령 2일째 부터 투약할 때는 누에 10 마리당 100 mg. 비율의 용량으로 3 령 2일째부터 투약하는 경우보다 죽는 수는 훨씬 줄어지나 계속 투약할 때는 살아남는 누에의 체중은 투약으로 말미암아 많이 줄어들어 잘 나타나 있다. 그러나 표 II-e와 표 II-f에서는 누에 10 마리당 150 mg. 비율의 용량으로 5 령 때에 투약할 때

는 계속 투여의 경우에 있어서라도 누에유충의 죽는 율과 발육상태의 양쪽이 모두 거의 아무런 영향도 받지 않음을 알아 볼 수 있다.

4. FZD의 고치외관 및 견충비율에 미치는 영향

FZD을 3 령때는 누에 10 마리당 100 mg. 비율의 용량, 4 령, 5 령 때 는 누에 10 마리당 150mg 비율의 용량을 투여했을 경우의 결과에 의거하는 것이지만, 3 령 때 또는 4 령때부터 투약을 시작했을 때는 살아남은 누에 유충은 발육이 많이 억제 또는 지연되어 결과적으로 고치의 크기가 정상고치 보다 많이 작았고, 5 령초부터 투약했을 경우는 누에발육과 고치짓기가 아무런 지장 없이 이루어져서 고치의 크기와 견충비율이 적어도 육안상으로는 정상고치와 차이가 없었다.

고찰

이번 실험은 FZD의 강력한 항균력을 미리 알고있던 본인이 간단한 추리를 통해 FZD의 누에에의 투약가능성을 알아내면서부터 시작된 것인바 아직은 기초적인 검토만을 실시해본데 지나지않으나 이번에 얻은 실험결과는 다음 두가지 점에 있어서 매우 뜻이 있어 보인다.

첫째로 인의술과 수의술에서 쓰고 있는 항균성의약품을 투약만 가능하다면 누에에게도 전신성효과를 위해서 투여를 시도해볼만하다는 사실을 밝힌데에 있다. 최근에 이르러 약학의 발달에 힘입어 항균력이 강한 의약품이 싼값으로 생산되고 있으니, 이들 의약품의 누에병

치료약으로서의 응용가능성을 여러모로 검토해 보는 일은 학문적 가치도 있고 임상적필요도 있는 것으로 여겨진다.

둘째로는 FZD 을 구체적으로 연화병의 예방과 치료에 쓸수 있을 것이라는 사실을 증명한데에 있다. 세균성 연화병의 병원체인 *B. thuringiensis* 에 대해서 FZD 이 강력한 발육억제효과를 발휘한다는 사실이 확인 측정되었고 또한 *B. thuringiensis* 로써 일으킨 실험적연화병에 대해서도 실험 3(표 II-e)과 실험 4(표 II-f)에서의 경우처럼 조건만 알맞으면 훌륭한 발병 억제효과와 치료효과를 겸해서 발휘한다는 사실이 밝혀졌으니 앞으로 투여량, 투약시기, 등이 세밀히 검토되어 FZD 의 용법이 확정되는대로 FZD 은 유용한 연화병치료약으로서의 구실을 하게 될 것으로 기대된다.

이번 실험의 과정과 결과를 살펴볼 때 모든 절차가 순전한 추측 위에서 시작된 것이어서 실험절차에 있어 안정된 기준이 없어보이는 것이 사실이다. 그러나 이러한 조건하에서 이루어졌기는 하지마는 이번 실험의 결과를 통해 다음과 같은 사실들을 추리해내기는 어렵지 않을 것으로 여겨진다.

1. FZD 은 적어도 *B. thuringiensis* 에 기인하는 세균성연화병에 대해서는 유효할 것이 거의 틀림없을 것이며, 한편 FZD 에 관해 이미 밝혀져있는 일반병원미생물에 대한 항균범위^{8,9)}를 고려할 때는 FZD 의 경화병과 미립자병에 대한 발병억제효과 내지는 치료효과도 검토해 볼 의의가 충분히 있어 보인다.

2. 3령때와 4령때에서의 FZD 의 투여는 이번 실험의 결과를 보아 투약량을 이번 실험에서의 경우보다 훨씬 낮추어서 재검토해 볼만하다.

3. 이번 실험에 있어서 FZD 을 5령초에 투여하여 얻은 만족할만한 결과는 앞으로 세균성연화병에 대한 예방 및 치료 약으로서의 FZD 의 용량과 용법을 결정함에 있어 하나의 기반으로 삼을 수 있을 것 같다.

4. 치료효과 보다는 발병억제효과를 얻는 방향으로 투약의 시기와 방법을 검토해보는 것이 보다 실효적인 것 같다.

5. FZD 은 극히 소량을 투여하여도 소기의 효과를 거둘 수 있을 것이 확실하므로 실제로 뽕잎에 뿌릴 때의 편의를 위해서는 어떠한 부형제(賦形劑)의 개발이 필요할 것으로 보인다.

6. FZD 은 매우 작은 양으로써도 유효할 것이 확실한데다 FZD 자체는 값이 싼 의약품이니 약값이 이유가 되어 FZD 의 누에병치료약으로서의 실용화가 지장을 받는 일은 전혀 없을 것 같다.

앞으로 FZD 을 세균성연화병치료약으로서 자세히 검토함에 있어서는 용량, 투약시기, 독성, 고치에 대한

영향, 제제형태, 등을 제 1 차적으로 다루어야 할 것으로 안다. 이에 관해서 특히 주의를 환기하고 싶은 것은 FZD 은 적어도 가금(家禽)에 있어서는 수컷의 생식력에 장애를 일으킨다는 사실¹⁰⁾이 밝혀져 있다는 점이다. FZD 을 잠종장에서 사용 할 가능성을 생각해서 FZD 의 누에생식력에 대한 영향도 조사되어야 할 것으로 여겨진다.

요 약

본인은 1972년 춘잠기와 추잠기에 걸쳐서 서울대학교농과대학 잠실에서 FZD 의 누에병치료약으로서의 응용가능성을 검토한바 있다.

첫째로 FZD 의 누에에의 경구적투약이 가능함을 알아낸 본인은 FZD 의 4가지 누에병원체(*Bacillus thuringiensis*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus oryzae*, *Isaria farinosa*)에 대한 시험관내 항균력 측정, *B.thuringiensis* 로써 일으킨 실험적연화병에 대한 FZD 의 발병억제효과 내지는 치료효과 관찰 등 일련의 실험을 거쳐, FZD 은 실험적세균성연화병에 대해서 발병억제효과와 치료효과를 겸해서 발휘한다는 기본적 사실을 밝혔다.

즉, 푸라졸리돈은 시험관내항균력측정에 있어서 세균성연화병의 병원체인 *Bacillus thuringiensis* 에 대해서는 시험관범으로써는 $1\mu\text{g/ml}$ 의 농도로서 그리고 한천평판범으로써는 $5\mu\text{g/ml}$ 의 농도로서 완전한 발육억제효과를 발휘했으며, 한편 *B. thuringiensis* 가 접종된 5령기 누에에 대해서는 잠정적인 용량인 누에 10 마리당 150 mg. 비율의 용량(누에체액 1ml 당 약 2.2mg. 비율의 용량)에 있어서 1일 1회씩 2일(2회) 투여할 때 거의 완전한발병억제효과와 상당히 좋은 치료효과를 발휘했다.

FZD 의 임상적 응용에 따르는 용량, 투약시기, 제제 형태 등의 여러가지 문제는 앞으로 세밀히 검토되어야 할 것으로 안다.

참 고 문 헌

1. 渡邊靜夫·西城澄雄(1956): 諸種抗カビ物質の 硬化病菌に對する抗菌作用. 日本蠶絲學雜誌 25(3), 211-212.
2. 河北俊彦·渡邊卓也·石坂尊雄·林金雄(1966): 軟化病及桑葉より分離した細菌群の 抗菌性物質に對する感受性. 日本蠶絲學雜誌 35(4), 248-252.
3. 宮島成壽·川瀬茂實(1965, 1966): 5-fluorouracil による傳染性軟化病發病の 抑制効果. 日本蠶絲學雜誌 34(5) 359-365, 35(4) 253-261.
4. 金洛禎·尹鍾璠·朴炳禮(1966): 蠶體解剖生理病理學 117, 124, 239. 서울, 郷文社.

5. The National Formulary XI (1960), p. 147. American Pharmaceutical Association, Washington 7, D.C.
6. The Merck Index, 8th Edition(1968), p. 475. Merck and Co. Inc. Rahway, N.J. U.S.A.
7. The National Institute of Animal Health Quarterly (1970) Vol. 10, p. 1-10. Tokyo, Japan.
8. L. Meyer Jones(1965): Veterinary Pharmacology. and Therapeutics, p. 548, p. 677. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A.
9. John A. Bevan (1969): Essential of Pharmacology p. 515. Hoeber Medical Division, Harper and Row, Publishers, New York, Evanston, and London.

부 기

1. 본연구에 소요된 비용은 1973년도 문교부 학술연구구조성비지급규정에 의해서 받은 금 500,000 원으로써

충당했다.

2. 수의약리학을 전공하고 있는 본인으로서의 잠업과 관련이 있는 이번 연구를 실시함에 있어 필연적으로 잠업관계 전문인사의 도움과 미생물관계 전문인사의 협조를 받지 않을 수 없었다. 즉, FZD의 시험관내 항균력 측정에 있어서는 서울대학교농과대학 수의학과 서익수 선생(수의전염병학 전공)의 기술지원을 받았고, 실험적 세균성연화병을 일으킴에 있어서는 농촌진흥청잠업시험장 임중성연구관(잠체병리학전공)과 이영근연구사(잠체병리학전공)의 도움을 받았고, 실험용 누에의 사육관리에는 서울대학교 농과대학 잠사학과 김동휘 학생(3학년)의 협조를 받았으며, 그리고 FZD의 누에에 대한 독성판정 등에 있어서는 서울대학교 농과대학 잠사학과 강석권 선생(잠체병리학 전공)의 지원을 받았던 것이다. 위에 적은 분들의 협조를 매우 고맙게 생각하고 있다.